

Histoplasmosis diseminada y sida en un hospital argentino: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

Diego Pietrobon^a, Liliana Negro-Marquinez^a, Jorge Kilstein^a, Jorge Galindez^b, Alcides Greca^a y Carlos Battagliotti^a

^aII Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Argentina.

^bUnidad de Retrovirus. Hospital Eva Perón. Granadero Baigorria. Argentina.

Correspondencia: Dr. D. Pietrobon.
Avda. Corrientes, 391. 5° piso. CP 2000 Rosario. Argentina.

diagnosticados en el Hospital Eva Perón de Argentina, desde octubre de 1993 hasta julio de 2000. La histoplasmosis diseminada se observó en el 5,3% de los pacientes infectados por el VIH en el período del estudio. El 93,8% presentó fiebre, pérdida ponderal y hepatosplenomegalia. Otros hallazgos relevantes fueron: compromiso respiratorio (56,3%), digestivo (43,8%), lesiones cutaneomucosas (75%) y poliadenopatías (69%). El tratamiento instituido fue anfotericina B 1 mg/kg/día hasta una dosis total de 1 g, continuando con itraconazol 400 mg por vía oral. La mortalidad en la fase aguda fue del 19%, las recidivas se observaron en el 37,5%.

Palabras clave: Histoplasmosis diseminada. Sida. Infección por el VIH.

Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: Clinical manifestations, diagnosis and treatment

We describe 16 HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis (14 men, mean age 28±7.84 years), diagnosed at *Hospital Eva Perón* in Argentina during the period of October 1993 to July 2000. Disseminated histoplasmosis occurred in 5.3% of HIV-infected patients over the study period. The main symptoms included fever, weight loss and hepatosplenomegaly in 93.8%. Other relevant findings were respiratory compromise (56.3%), digestive symptoms (43.8%), mucocutaneous lesions (75%) and multiple lymphadenopathy (69%). Treatment consisted of amphotericin B 1mg/kg/day up to a total dose of 1 g, followed by 400 mg/day of oral itraconazole. Mortality in the acute phase was 19% and 37.5% of patients relapsed.

Key words: Histoplasmosis. AIDS. HIV infection.

Correo electrónico: diegopietrobon@hotmail.com

Manuscrito recibido el 29-1-2002; aceptado el 5-3-2003.

Se describen 16 pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e histoplasmosis diseminada, 14 varones (edad: 28 ± 7,84 años)

Introducción

La histoplasmosis es producida por *Histoplasma capsulatum* y constituye la micosis endémica más frecuente en individuos con sida. En huéspedes inmunocompetentes, la infección suele ser asintomática. La reacción cutánea a antígenos de *H. capsulatum* es positiva con formación de granulomas no bien organizados. Los azoles alcanzan en el tratamiento resultados similares a los de anfotericina B. En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la enfermedad es diseminada aguda en el 95% de los casos, con anergia cutánea. La anfotericina B es el tratamiento de elección, pero un 50% de los enfermos sufre recaída. Las áreas endémicas son las de clima templado y húmedo como la cuenca del Río de la Plata, donde se encuentra nuestra ciudad. Es característica la carga de sustancia orgánica y humedad de los suelos.

Nos proponemos con este trabajo describir la población de pacientes infectados por el VIH e histoplasmosis diseminada en nuestro hospital y compararla con los datos publicados en la literatura médica disponible.

Métodos

Se analizaron en forma descriptiva y retrospectiva los pacientes infectados por el VIH e histoplasmosis diseminada diagnosticados en el Hospital Eva Perón (HEP) de Granadero Baigorria, Argentina, desde octubre de 1993 hasta julio de 2000. El hospital tiene complejidad intermedia y asiste a una población de 266.000 habitantes, disponiendo de 133 camas de internación. Las improntas de biopsias y extendidos de médula ósea se tiñeron con Gram Nicolle, May-Grünwald Giemsa, Ziehl-Neelsen y ácido peryódico de Schiff (PAS). El estudio micológico se realizó mediante el examen directo en fresco o con hidróxido de potasio al 20%; se cultivó en medio de Sabouraud glucosado con incubación a 28 y 37 °C durante 4 semanas. Con los hemocultivos se utilizó la técnica de lisis-centrifugación. El test para lactatodeshidrogenasa (LDH) fue el "método estándar optimizado" con analizadores Roche/Hitachi.

Resultados

En el período de estudio se atendieron 297 pacientes infectados por el VIH. La población estudiada fueron 16 pacientes: 14 varones (87,5%), edad: media ± desviación estándar: 28 (± 7,84) años. Área de residencia urbana; 3 pacientes eran de zona rural. Actividad laboral: 8 pacientes realizaban tareas administrativas, seis eran convictos y dos desocupados. Ninguno seguía tratamiento antirretroviral y sólo dos de ellos recibían profilaxis para

neumonía por *Pneumocystis carinii*. En 12 pacientes (75%) la histoplasmosis fue la primera enfermedad oportunista. La vía de transmisión del VIH más común fue la drogadicción por vía parenteral (50%). En 15 de los 16 enfermos hubo un cuadro subagudo de fiebre y pérdida de peso de más del 10%. Los síntomas respiratorios (tos, disnea) fueron los más comunes, seguidos de los digestivos (diarrea, vómitos, dolor abdominal). En el examen físico los hallazgos más frecuentes fueron hepatosplenomegalia, lesiones cutaneomucosas (pápulas o nódulos rojo-violáceos en tronco y miembros ocasionalmente umbilicados [fig. 1], úlceras bucales y genitales) y poliadenopatías (tabla 1). El 40% de los pacientes tuvieron signos de masa ocupante hepática e hipoalbuminemia. La LDH se encontró elevada en el 25% de los casos. La anemia se halló en el 50% de los casos, y con menos frecuencia linfopenia y plaquetopenia. Tres pacientes presentaron hipoxemia arterial. Once (68%) tuvieron CD4 inferiores a 50/ μ l. La radiografía de tórax presentó alteraciones en 10 pacientes (infiltrado intersticial bilateral difuso) (fig. 2). Por ecografía, el 93% presentó hepatomegalia difusa y el 66%, esplenomegalia. En 2 casos existían adenopatías retroperitoneales. Se llegó a diagnóstico por estudio histopatológico en 12 casos. En 13 muestras se obtuvo cultivo positivo para *H. capsulatum*, cuya detección fue más frecuente en la piel (100% de 6 muestras), el ganglio linfático (5 de 8 muestras; 62,5%), la médula ósea (4 de 10 muestras; 40%) y los hemocultivos (3 de 15 muestras; 20%) (figs. 3 y 4).

Se detectó *P. carinii* en 3 casos y meningitis por *Cryptococcus neoformans* en uno. El tratamiento fue anfotericina B (no liposomal) hasta una dosis acumulativa de 1 g, continuando con itraconazol en 15 casos y fluconazol



Figura 1. Lesiones cutáneas, pápulas o nódulos rojo-violáceos en tronco y miembros, ocasionalmente umbilicados.

TABLA 1. Características de la población de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e histoplasmosis diseminada

Paciente n.º	Edad	Sexo	Conducta de riesgo	Enfermedad definitoria de sida	CD4 (elem./ μ l)	Localización	Sitio de aislamiento	Tratamiento		Mortalidad en fase aguda	Recidiva
								Fase aguda	Mantenimiento		
1	32	V	Sexual	HD	46	GL, CM	MO, GL	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
2	15	V	Transfusión	HD	8	GL, D, R	GL	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
3	22	M	Sexual Transfusión	HD	15	CM, GL	C	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	Sí
4	47	V	Sexual	HD	49	D, CM, GL	M	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
5	30	V	Sexual	HD	9	CM, R, D	MO, C	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
6	23	V	Sexual Adicción	HD	42	R, N, GL	GL	Anfotericina B*	Fluconazol***	No	No
7	24	V	Sexual Adicción	TBC	11	CM, R	C	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
8	36	M	Sexual Adicción	HD	216	CM, R	HC	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	Sí
9	29	V	Sexual Adicción	TBC	99	R, GL, P	GL	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
10	26	V	Adicción	TBC	46	R, CM, D, GL	GL	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	Sí
11	19	V	Adicción	HD	9	R, CM, GL	MO	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
12	33	V	Adicción	PCP	28	CM, D	C	Anfotericina B*		Sí	
13	37	V	Sexual	HD	5	R, D, CM	C, HC	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	No
14	26	V	Sexual	HD	297	R, GL, D, N	MO, BAL	Anfotericina B*		Sí	
15	23	V	Adicción	HD	78	GL, CM	HC	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	Sí
16	26	V	Sexual	HD	65	GL, CM	C	Anfotericina B*	Itraconazol**	No	Sí

*Anfotericina B: dosis de 1 mg/kg/día hasta completar 1 g de dosis total. **Itraconazol: 400 mg/día. ***Fluconazol: 200 mg/día. Sexo: varón (V), mujer (M); enfermedad definitoria de sida: histoplasmosis diseminada (HD), tuberculosis (TBC), neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP); localización: ganglio linfático (GL), digestiva (D), cutaneomucosa (CM), respiratoria (R), neurológica (N); sitios de aislamiento: médula ósea (MO), cutánea (C), hemocultivos (HC), lavado bronquioloalveolar (BAL).



Figura 2. Radiografía de tórax (frente) infiltrado de tipo intersticial bilateral difuso.

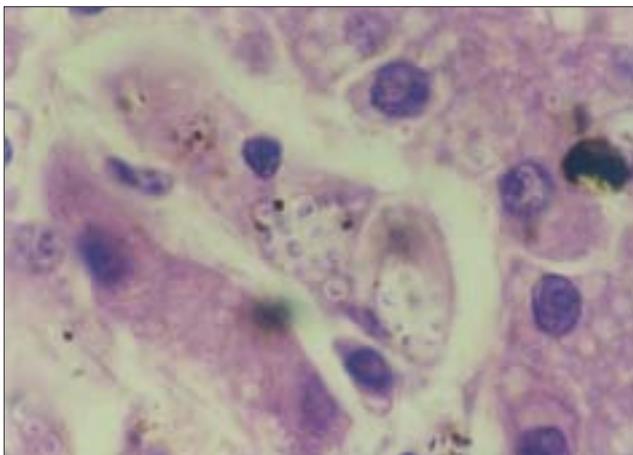


Figura 3. Biopsia hepática con tinción HE con presencia de estructuras micóticas compatibles con *H. capsulatum*.

en 1 caso debido a coinfección con *C. neoformans*. Se produjo un 37,5% de recaídas con una mortalidad global de 18,75%.

Discusión

La histoplasmosis diseminada constituyó la enfermedad marcador de sida en el 75% de los casos coincidiendo con la literatura médica, y las características demográficas, las vías de transmisión del VIH y las manifestaciones clínicas

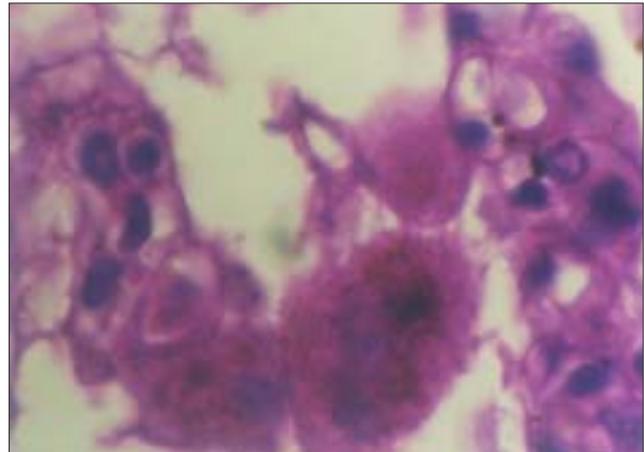


Figura 4. Biopsia de tejido pulmonar con PAS. Se ponen en evidencia estructuras micóticas compatibles con *H. capsulatum*.

fueron similares a las de otras series¹⁻⁷. Sin embargo, el compromiso cutaneomucoso fue del 75% frente al 10-25% encontrado por otros autores^{3,8}. En un 40% de los casos se detectó elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa. Esto podría deberse al compromiso granulomatoso hepático producido por el hongo, entre otras causas. La histoplasmosis diseminada se ha asociado con elevadas concentraciones séricas de LDH, lo cual puede contribuir a la orientación diagnóstica^{9,10}. En nuestros pacientes, el 25% presentó este dato. La discrepancia puede atribuirse a que en nuestra serie el compromiso pulmonar fue del 62% (sintomático en el 52,2%), mientras que en las que se describió alto porcentaje de LDH elevada, tenían afectación predominantemente respiratoria⁹. La anatomía patológica de piel, ganglio linfático, médula ósea, etc., demostró corpúsculos intracelulares PAS positivos similares a levaduras en macrófagos o histiocitos, lo cual orientó al diagnóstico. El hallazgo de *H. capsulatum* en cultivos fue mayor en piel, seguida de ganglio linfático, médula ósea y hemocultivos en el mismo porcentaje. En otras investigaciones, el cultivo de médula ósea constituyó el elemento diagnóstico más útil¹⁰. Esta diferencia podría estar relacionada con la mayor prevalencia de lesiones cutáneas en nuestra población. Los hemocultivos por centrifugación y lisis, con un 20% de resultados positivos, tuvieron un rendimiento menor al comunicado en otras series (90%)³. La alta positividad del cultivo de lesiones de piel es comparable a los resultados de otros autores para los cuales el método fue decisivo para el diagnóstico^{3,8}.

En conclusión, la histoplasmosis diseminada debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes infectados por el VIH con bajo nivel de linfocitos CD4 y con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, etc.). Los infiltrados pulmonares, la elevación de enzimas de masa ocupante hepática y la hepatosplenomegalia sugieren firmemente esta entidad. Las lesiones cutáneas son elementos de gran ayuda diagnóstica, así como el cultivo o biopsia de ganglio linfático y médula ósea. Los hemocultivos por centrifugación y lisis constituyen otro método útil pero, en nuestra experiencia, de menor rédito diagnóstico.

Bibliografía

1. Fredricks D, Rojanasthien N, Jacobson M. AIDS-related disseminated histoplasmosis in San Francisco, California. *West J Med* 1997;167:315-21.
2. Fernández Andreu C, Varona C, Martínez Machín G, Rodríguez Barreras M, Ruiz Pérez A. Progressive disseminated histoplasmosis in AIDS patients. *Rev Cubana Med Trop* 1996;48:163-6.
3. Benito N, García Vázquez E, Blanco A, De Gorgolas M, Gadea I, Escalonilla P, et al. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998;16:316-21.
4. El Guedj M, Couppie P, Pradinaud R, Aznar C, Carme B, Clity E, et al. Histoplasmosis due to *Histoplasma capsulatum* and HIV infections. *Rev Med Interne* 2000;21:408-15.
5. Wheat L, Chetchotiasakd P, Willams B, Conolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000;30:877-81.
6. Wheat L, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman M, Eado M, Ismael K, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:361-74.
7. Hajjeh R. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 1):108-10.
8. Orozco-Topete RL, Reyes E. Cutaneous histoplasmosis in nine patients with AIDS. *Rev Invest Clin* 1998;50:525-8.
9. Corcoran G, Al-Abdely H, Flanders C, Geimer J, Patterson T. Markedly elevated serum lactate dehydrogenase levels are a clue to the diagnosis of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;24:942-4.
10. Luther JM, Lakey DL, Larson RS. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with human immunodeficiency virus infections. *South Med J* 2000;93:692-7.